



Meme Kanseri Hastalarda Pet - BT ile Tümör Özellikleri Arasındaki İlişki

The Relationship Between Pet - CT and Tumor Features in Patients With Breast Cancer

¹Yasin Sezgin, ²Oğur Karhan, ³Serdar İleri, ³Senar Ebinç, ⁴Erkan Bilen, ⁵Muslih Ürün, ⁶Halis Yerlikaya

¹ Siirt Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Siirt, Türkiye

² Mehmet Akif İnan Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Şanlıurfa, Türkiye

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Tıbbi Onkoloji BD Diyarbakır, Türkiye

⁴ Batman Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Batman, Türkiye

⁵ Eskişehir Şehir Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Eskişehir, Türkiye

⁶ Memorial Diyarbakır Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Diyarbakır, Türkiye

Özet

Amaç: Meme kanseri dünya çapında kadınlarda en sık görülen ve en sık ölüme yol açan kanserdir. Pozitron emisyon tomografisi (PET) - bilgisayarlı tomografinin (BT) onkolojide kullanımı giderek artan öneme sahip olmaktadır. Çalışmamızda tümörün bazı özelliklerine göre ¹⁸F-floro-2-deoksi-D-glukoz (¹⁸F-FDG) tutulum yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamızda onkoloji kliniğimize meme kanseri teşhisi ile başvuran ve PET-BT çekimi yapılan 414 hastanın dosyası retrospektif incelendi. Çalışmaya 18-90 yaş aralığında olan meme kanserli hastalar dahil edildi. İkincil malignitesi olan, akli dengesi yerinde olmayan, 18 yaşından küçük ve 90 yaşından büyük hastalar çalışma dışı bırakıldı. Moleküler alt tiplere, tümör boyutlarına, vücut kitle indeksine ve proliferasyon indekslerine göre FDG tutulumları araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 414 hastanın yaş ortalaması 48.8 yıldır. Hastaların büyük çoğunluğunun alt tipi; invaziv duktal karsinom idi. Tanı anında 86 hasta metastatik evrede iken, 327 hasta lokal veya lokal ileri evredeydi. Çalışmada Ki-67 artışı ile FDG tutulumunun artışı arasında korelasyon saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sonuç: Çalışmada tümör boyutu büyük olanlarda daha fazla FDG tutumu mevcut idi. Aynı şekilde proliferasyon indeksi artışında ve invaziv duktal karsinomda daha yüksek FDG tutulumu mevcut idi. Tümör özellikleri ile FDG tutulumları arasındaki ilişki gelecekte bireyselleştirilmiş tedavi için prediktif bir belirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Meme kanseri; pozitron emisyon tomografi-bilgisayarlı tomografi; 18F-FDG.

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common cancer and major cause of cancer death in women worldwide. The importance of usage positron emission tomography (PET) – computed tomography (CT) in oncology is increasing. In our study, we planned to investigate the relationship between ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG) uptake and characteristics of the tumor.

Material and Method: The medical records of 414 patients who applied to our oncology clinic with the diagnosis of breast cancer and underwent PET-CT were analyzed retrospectively. Patients with breast cancer aged between 18-90 years were included in the study. Patients with secondary malignancy, mentally unstable, younger than 18 years of age and older than 90 years of age were excluded from the study. FDG uptake was investigated according to molecular subtypes, tumor sizes, body mass index and proliferation indices.

Findings: The mean age of 414 patients included in the study was 48.8 years. The vast majority of patients had invasive ductal carcinoma. While 86 patients were in the metastatic stage at the time of diagnosis, 327 patients had local or locally advanced disease. In the study, there was a correlation between the increase in Ki-67 and the increase in FDG uptake and it was statistically significant.

Conclusion: In the study, those with larger tumor size had more FDG uptake. Likewise, increased proliferation index and invasive ductal carcinoma had higher FDG uptake. The relationship between tumor characteristics and FDG uptake can be used as a predictive marker for individualized treatment in the future.

Keywords: Breast cancer; positron emission tomography-computerized tomography; 18F-FDG.

Giriş

Dünya çapında kadınlar arasında en sık görülen kanser tipi meme kanseri olup kansere bağlı ölümlerin %15,5'inden sorumludur (1,2). Meme

kanserinin tanı ve evrelemesi genel olarak fizik muayene, histopatolojik inceleme ve görüntüleme yöntemlerine dayanır (3). Birçok kanserin evrelemesinde pozitron emisyon tomografisi

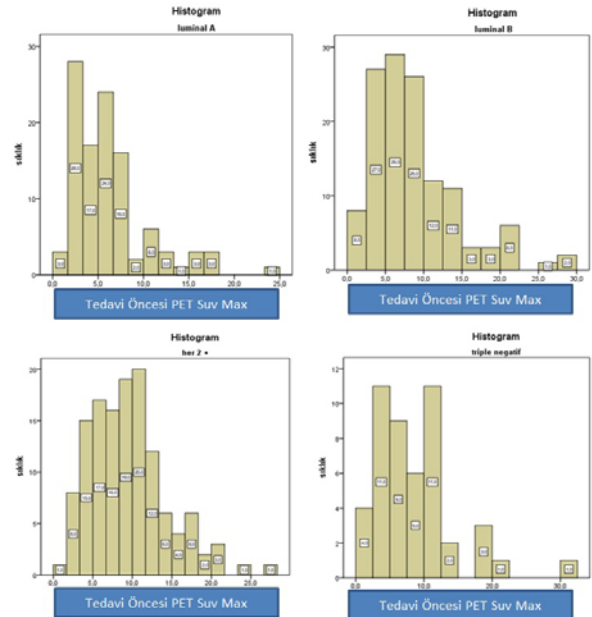
(PET) - bilgisayarlı tomografinin (BT) diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (4). ¹⁸F-floro-2-deoksi-D-glukoz (¹⁸F-FDG), onkolojide teşhis ve tedaviye yanıtların izlenmesi için rutin klinik uygulamada en sık kullanılan PET işaretleyicisidir (5-7). Lokal hastalık düşünülen hastalarda rutin kullanımı önerilmese de özellikle lokal ileri veya metastaz riski yüksek alt tiplerde PET-BT'nin kullanımı hastaları gereksiz cerrahi işlemlerden korumaktadır. Meme kanserli hastalarda metastaz araştırılması, tedavi yanıtı izlemi ve lokal olarak ilerlemiş kanserin nüks şüphesinde genellikle ¹⁸F-FDG PET-BT kullanılmaktadır (8-10). Meme kanserinde hormon reseptörü negatifliği, insan epidermal büyüme faktörü 2 (HER-2)'nin pozitifliği ve triple negatif alt tiplerde hastalık daha agresif seyretmekte olup kötü prognoz ile ilişkilidir (11,12). Meme kanseri için başlangıç görüntüleme yöntemleri olarak; Meme ultrasonografi (USG), aksiller USG ve mamografiyi içerir, sonrasında yapılacak sistemik evreleme için ise bilgisayarlı tomografi (BT) ya da Flor 18 (¹⁸F) florodeoksiglukoz (FDG) ile pozitron emisyon tomografisi (FDG PET-BT) kullanılır. FDG PET-BT lokal ileri ve inflamatuvar meme kanserinin evrelemede, aksiller lenf nodu değerlendirilmesinde, aksilla dışı lenf nodlarının değerlendirilmesinde ve uzak metastazların saptanmasında olanak sağlayan değerli bir görüntüleme yöntemi olduğu kanıtlanmıştır (13). Literatür taraması yapıldığında PET-BT'deki FDG tutulumunun meme kanserinin alt tipleri ile ilişkisini, proliferasyon indeksleri ile ilişkisini inceleyen bazı çalışmalar mevcuttur. Ancak bu konu hakkında helan net bir uzlaşma yoktur. Bu çalışmamızda PET-BT'de FDG tutulumunun moleküler alt tiplerle, proliferasyon indeksiyle, vücut kitle indeksiyle (VKİ), aksilla tutulumuyla, tümör boyutuyla ve viseral organ metastazının FDG tutulumu ile ilişkisini araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Retrospektif, tek merkezli bu çalışmada; Dicle Üniversitesi Tıbbi Onkoloji kliniğinde Haziran 2013 ile Nisan 2019 tarihleri arasında meme kanseri tanısı konulan 414 hastanın dosyası incelendi. Çalışmaya 18-90 yaş aralığında olan meme kanserli hastalar dahil edildi. İkincil malignitesi olan, akli dengesi yerinde olmayan, 18 yaşından küçük ve 90 yaşından büyük hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmada moleküler alt tipler luminal A, luminal B, HER 2 + ve triple negatif olarak sınıflandırıldı. Proliferasyon indeksi

olarak Ki-67 kullanıldı. VKİ sınıflamasında dünya sağlık örgütünün sınıflaması kullanıldı. Tümör boyutu AJCC 8. versiyona göre sınıflandırıldı. Aksilla tutulumu ve metastaz durumları klinik, radyolojik görüntülemelere göre belirlendi. Bu çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmıştır (karar tarih ve numarası: 24.11.2021-487)

İstatistik Analiz: Çalışmamızın analizi için SPSS (IBM, versiyon 18.0, USA) istatistik paket programı kullanılmıştır. Değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Kategorik değişkenlerin gruplara göre dağılım oranları arasında anlamlı bir farklılaşma olup olmadığını incelemek için Ki-kare testi yapılmıştır. Sayısal verilerde normal dağılan değerler için ortalama, normal dağılmayan değerler için ortanca veri kullanılmış olup, normal dağılmayan sayısal değerler için bağımsız veri gruplarında iki grup arasında ilişki Mann-Whitney U testi, ikiden fazla gruplarda Kruskal-Wallis testi uygulanmıştır. Normal dağılan sayısal veriler için bağımsız veri gruplarında grup sayısı iki ise Student T testi, ikiden fazla ise ANOVA testi uygulanmıştır. İki sayısal değer arasındaki korelasyon ilişkisi veriler normal dağılıyorsa Pearson, veriler normal dağılmıyorsa Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Normalite testi olarak kolmogorov smirnov testi kullanıldı. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık derecesi %5 olarak alındı.



Şekil 1. Tedavi öncesi FDG tutulumu. (SPSS 18 histogram grafisi)

Tablo 1: Hastaların genel özellikleri ve sıklıkları (descriptive sıklık analizi)

Hastaların Genel Özellikleri (n:414)		
	Sayı (n)	Yüzde (%)
Moleküller alt tipler		
Luminal A	107	25.8
Luminal B	128	30.9
HER 2 (+)	131	31.6
Triple negatif	48	11.6
Sigara		
Yok	226	54.6
Var	82	19.8
Değerlendirilemeyen	106	25.6
T evresi		
T1	74	17.8
T2	248	59.9
T3	55	13.3
T4	33	7.9
Değerlendirilemeyen	4	1
N aksiller tutulum		
Var	323	78
Yok	91	22
Tanı ananda metastaz durumu		
Var	86	20.8
Yok	327	79
Değerlendirilemeyen	1	0.2
Pataolojik alt tip		
İnvaziv duktal	281	67.9
İnvazif lobüler	25	6
Metaplastik	4	1
Müsinöz	4	1
Papiler	9	2.2
Tubuler	8	1.9
Diğer	18	4.3
Değerlendirilemeyen	65	15.7
pLVİ		
Var	68	16.4
Yok	129	31.2
Değerlendirilemeyen	217	52.4
pPNI		
Var	38	9.2
Yok	142	34.3
Değerlendirilemeyen	234	56.5
Vücut kitle indeksi		
Zayıf (VKİ<20)	7	1.7
Normal (VKİ: 20-24,9)	71	17.1
Hafif şişman (VKİ:25-29,9)	140	33.8
Şişman-obez (VKİ>30)	181	43.7
Değerlendirilemeyen	15	3.6

Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 48.8 (en düşük:20.72, en yüksek:88.33) idi. Moleküler alt sınıflara göre tedavi öncesi FDG tutulumları şekil 1 de gösterilmiştir. Moleküler alt sınıfların FDG tutulumlarına bakıldığında; Luminal A ortalama FDG 6.2 (+/-4.14), luminal B 8.7 (+/- 5.70),

HER2 (+) 9.4 (+/- 4.89), triple negatifte 8.6 (+/- 6.03) idi. Luminal A alt tipte luminal B'ye göre ortalama 2.5 birim daha az FDG tutulumu mevcut olup, istatistiksel olarak anlamlı idi (p: 0.001). Luminal A, HER 2 (+) alt tipe göre 3,2 birim daha az FDG tutmuş olup istatistiksel olarak anlamlı idi (p <0.001) (tablo 2 ve 3). Luminal A triple negatif hastalar ile kıyaslandığında ortalama 2.4

Tablo 2: Hasta ve tümör özelliklerine göre FDG tutulumları

	Hasta sayısı	Ortalama FDG tutulum	Standart sapma
Moleküler alt sınıf			
Luminal A	107	6.2	4.14
Luminal B	128	8.7	5.7
HER 2 (+)	131	9.4	4.89
Triple negatif	48	8.6	6.03
Patolojik alt tip			
Duktal karsinom	281	8.4	5.15
Lobüler karsinom	25	4.1	1.97
Lenfovasküler invazyonu			
Var	68	2.3	1.01
Yok	129	2.2	1.02
Perinöral invazyonu			
Var	38	2.5	1.03
Yok	124	2.1	0.98
Metastaz			
Var	86	2.3	0.88
Yok	327	2.2	1
Aksilla tutulumu			
Var	321	2.3	0.95
Yok	91	2.1	1.04

Tablo 3: Tümör ve hasta özelliklerine göre grupların FDG tutulumları açısından bir biri ile kıyaslaması

	Hasta sayısı	FDG tutulumu	P değeri
Luminal A	107	6.2	
Luminal B	128	8.7	0.001
Luminal A	107	6.2	
HER 2 (+)	131	9.4	< 0.001
Luminal A	107	6.2	
Triple negatif	48	8.6	0.040
Duktal karsinom	281	8.4	
Lobüler karsinom	25	4.1	< 0.001
Lenfovasküler inv (+)	68	2.3	
Lenfovasküler inv (-)	129	2.2	0.600
Perinöral inv (+)	38	2.5	
Perinöral inv (-)	124	2.1	0.090
Metastaz (+)	86	2.3	
Metastaz (-)	327	2.2	0.200
Aksiller tutulum(+)	321	2.3	
Aksiller tutulum(-)	91	2.1	0.100

birim daha az FDG tutulumu mevcut olup istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0.04). Diğer alt grupların birbiri ile kıyaslamasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Ki-67 artışı ile FDG tutulumunun artışı arasında korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p <0.01). Patolojik alt gruplar ile FDG tutulumu karşılaştırıldığında invaziv duktal karsinomda 8.4

(+/- 5.15), lobüler karsinomda 4.1 (+/- 1.97) idi. FDG tutulumu lobüler karsinoma göre ortalama 4.3 birim fazla olup istatistiksel olarak anlamlı (p <0.001) bulundu. Diğer alt gruplar arasında istatistiksel bir fark yoktu. T evresine göre FDG tutulumları karşılaştırıldığında, T3 FDG tutulumu T1'e göre 2.7 birim (p:0.03), T4 evresinin T1'e göre 3.7 birim(p:0.02) daha fazla olduğu görülmüş olup bu fark anlamlı idi. Diğer gruplar arasında

istatistiki fark yoktu. VKİ ile FDG tutulumu arasında tüm gruplarda fark yoktu. Lenfovasküler invazyon (LVİ) olmayan 129 kişi ortalama FDG tutulumu 2.2 (+/- 1.02), LVİ olan 68 kişi ortalama FDG tutulumu 2.3 (+/- 1.01) olup FDG tutulumu açısından her iki grup arasında anlamlı bir farklılık yoktu (p: 0.6) . Perinöral invazyon (PNİ) olan 38 kişinin ortalama FDG tutulumları 2.5 (+/- 1.03) iken PNİ olmayan 142 kişide ortalama FDG tutulumları 2.1 (+/- 0.98) olup arada fark saptanmadı (p:0.09). Metastatik hastalığı olan 86 hastada primer tümör FDG tutulumu 2.3 (+/- 0.88) iken metastazı olmayan 327 hastada primer tümör FDG tutulumu 2.2 (+/- 1.00) olup arada fark saptanmadı (p: 0.2). Aksilla tutulumu olan 321 hastada ortalama FDG 2.3 (+/- 0.95) aksilla tutulumu olmayan 91 hastada FDG tutulumu 2.1 (+/- 1.04) olup arada fark saptanmadı (p: 0.1).

Tartışma

Onkoloji alanında PET-BT kullanımı giderek artmaktadır. Meme kanserinin tanı sonrası hastalık evrelemede, neoadjuvan tedavi sonrası değerlendirilmede ve metastatik hastalıkta yanıt değerlendirilmesinde PET-BT kullanılmaktadır. Literatür taraması yapıldığında; İnvazif duktal karsinomların lobüler karsinoma göre daha fazla FDG tutulumu yaptığı görülür. (14-19). Bizim çalışmamızda da invazif duktal karsinomda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek FDG tutulumu mevcut idi (p <0.001). Lobüler karsinomlarda FDG tutulumu az olması sebebiyle evreleme de FDG PET-BT dışında diğer tetkikler kullanılabilir. Çalışma analizinde Ki-67 artışı ile FDG tutulumunun artışı arasında bir korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p:<0.01). Bu korelasyon daha önce yapılan çalışmalar ile benzer bulundu. (14-16,20). Kwon ve arkadaşları ile Tarık Şengöz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda da Ki-67 artışı ve FDG tutulumu arasında orantılı bir artış tespit edilmiştir (21,22). Ki-67 si yüksek olan hastalarda PET-BT kullanımı daha güvenle kullanılabilir. Meme kanserinde östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve HER 2 durumu hastalar için prognostik değere sahiptir. Bu moleküllerin varlığına göre tedavilerde değişmektedir. Bu moleküllerin FDG tutulumu ile ilişkisinin incelendiği çalışmalarda; bazı çalışmalarda östrojen, progesteron reseptörleri pozitifliğinin FDG tutulumu arasında ilişki bulunmazken (16,17,20,23-25), bazı çalışmalarda ise östrojen – progesteron reseptör negatifliğinin yüksek FDG tutulumu ile birlikteliği gösterilmiştir (15,26-29). Bizim çalışmamızda direk olarak östrojen - progesteron reseptör pozitifliği negatiflerle kıyaslanmadı ancak moleküler alt tipler

bir biri ile kıyaslandığında luminal A hastalarının diğer moleküler alt tiplerden daha az FDG tutulumu olması literatür ile uyumlu bulundu. Basu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; triple negatif hastalarda daha yüksek FDG tutulumu olduğunu tespit etmişler (30). Bizim çalışmamızda triple negatif hastalarda anlamlı yüksek FDG tutulumu yok idi. Aynı şekilde luminal B ve HER 2 pozitif hastaların bir biri ile kıyaslanmasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Proliferasyon indeksine benzer olarak triple negatif ve HER 2 + alt tiplerin daha agresif seyrettiği ve tümörün agresifliği arttıkça FDG tutulumunun arttığı tespit edilmiştir. Tümörün boyutu ile FDG tutulum arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar incelendiğinde, bazı çalışmalarda ilişki saptanmazken (16,30), bazı çalışmalarda ise anlamlı ilişki bulundu (21,22,32). Çalışmamızda tümör boyutuna göre FDG tutulumlarına bakıldığında tümör boyutu arttıkça FDG tutulumları da artmakta idi. (T3 ve T4 tümörler T1 ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek FDG tutulumu mevcut idi). Metastatik hastalarda PET-BT ile yanıt değerlendirmesinin incelendiği ve 47 hastanın dahil edildiği bir çalışmaya göre; kemoterapi sonrası PET-BT de FDG tutmayan hastalarda, FDG tutanlara göre 24 aya karşın 10 ay kadar genel sağ kalım elde edilmiştir (p < 0.001) (33). Tedavi sonrası FDG tutulumunun düşmesi iyi prognozun bir göstergesidir. Çalışmamızın tek merkezli ve retrospektif olması, hastaların sağ kalım verilerinin olmaması, sadece tanı anındaki görüntülemelerin olması (ara değerlendirme ve tedavi sonrası yanıt değerlendirilmedeki PET-BT görüntülerinin olmaması) gibi kısıtlılıkları mevcuttu. Bu çalışma çok merkezli ve prospektif çalışmalar ile desteklenmesi durumunda daha değerli olacak ve literatüre katkı yapacaktır.

Sonuç

Sonuç olarak tümör agresifliğini gösteren Ki-67'nin yüksek olması, triple negatif ve HER 2 + hasta grubu ile tümör boyutu yüksek olan hastalarda FDG tutulumu daha fazla olup, FDG tutulumu tümör agresifliğini gösteriyor olabilir. Yüksek FDG tutulumları hastalığın kötü gidişatı hakkında prediktif bir markör olarak kullanılabilir. Klinik pratikte kullanılan prediktif genetik panellere, tümör özelliklerine FDG PET-BT tutulumu da eklenerek tedavi planlanmada göz önüne alınmalıdır. Onkoloji alanında PET-BT kullanımı giderek artmasından dolayı yakın gelecekte PET-BT, tümörün özelliklerine göre prognoz tayininde prediktif bir görüntüleme

yöntemi olacağı ve kişiselleştirilmiş tedavi yöntemlerinin seçiminde kullanılabileceği yönünde ümit vaat etmektedir

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar çalışma için herhangi bir finansal destek sağlanmadığını beyan ederler.

Etik Onay: Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik onay alınmış (karar tarih ve numarası: 24.11.2021-487) ve Helsinki Bildirgesi hükümlerine uygun olarak yapılmıştır.

Yazar Katkıları: Y.S ve O.K konsept ve tasarım, S.E, S.İ ve E.B veri toplanması ve işlenmesi, M.Ü ve H.Y literatür taraması.

Kaynaklar

- DeSantis, CE, Fedewa, SA, Goding Sauer, A Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA Cancer J Clin* 2016; 66: 31-42.
- Allemani C, Sant M, Weir HK, Richardson L C, Baili P, Storm H, et al. Breast cancer survival in the US and Europe: a CONCORD high-resolution study. *Int J Cancer* 2013; 132: 1170-1181.
- Kim I, Choi HJ, Ryu JM, Lee SK, Yu JH, Kim SW, et al. Prognostic Validation of the American Joint Committee on Cancer 8th Staging System in 24,014 Korean Patients with Breast Cancer 2018; 21 :173-181.
- Czernin J, Allen-Auerbach M, Nathanson D, Ken Hermann, PET-CT in Oncology: Current Status and Perspectives 2013; 1 :177-190.
- Avril S, Muzic RF, Jr., Plecha D, Bryan J. Traughber, Shaveta Vinayak, Norbert Avril ¹⁸F-FDG PET-CT for Monitoring of Treatment Response in Breast Cancer .*J Nucl Med* 2016; 57 (ek 1):34S-39S.
- Riedl CC, Pinker K, Ulaner GA, Leonard T. Ong, Pascal Baltzer, Maxine S. Jochelson, et al. Comparison of FDG-PET-CT and contrast-enhanced CT for monitoring therapy response in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017; 44 :1428-1437.
- Kitajima K, Miyoshi Y. Present and future role of FDG-PET-CT imaging in the management of breast cancer. *Jpn J Radiol* 2016; 34 :167-180.
- Segaert I, Mottaghy F, Ceyssens S, De Wever W, Stroobants S, Van Ongeval C, et al. Additional value of PET-CT in staging clinical stage IIB and III breast cancer. *nozzle J* 2010; 16 :617-624.
- Nakai T, Okuyama C, Kubota T Yamada K, Ushijima Y, Taniike K, et al. Pitfalls of FDG-PET for the diagnosis of osteoblastic bone metastases in patients with breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32 :1253-1258.
- Sun Z, Yi YL, Liu Y, Xiong J P, Chao Zhu He. Comparison of whole body PET-PET-CT and conventional imaging procedures for distant metastasis staging in patients with breast cancer: A meta-analysis. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015; 36 :672-676.
- Fornier M, Fumoleau The paradox of triple negative breast cancer: novel approaches to treatment. *Breast J P* (2011) 18: 41-51.
- Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, Saini KS, Viale G, Loi S, et al. Dissecting the heterogeneity of triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2012. 30: 1879-1887.
- Groheux D, Espie M, Giacchetti S, Hindie E (2012) Performance of FDG PET-CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology* 266: 388-405.
- Bos R, van Der Hoeven JJM, van Der Wall E, Van Der Groep P, Van Diest PJ, ComansUrvi Joshi E FI, et al. Biologic correlates of (18)fluorodeoxyglucose uptake in human breast cancer measured by positron emission tomography. *J Clin Oncol* 2002;20(2):379-387.
- Gil-Rendo A, Martínez-Regueira F, Zornoza G, García-Velloso MJ, Beorlegui C, Rodriguez-Spiteri N. Association between [18F] fluorodeoxyglucose uptake and prognostic parameters in breast cancer. *Br J Surg* 2009;96(2):166-170.
- Buck A, Schirrmeister H, Kühn T, Shen C, Kalker T, Kotzerke J, et al. FDG uptake in breast cancer: correlation with biological and clinical prognostic parameters. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29(10):1317-1323.
- Avril N, Menzel M, Dose J, Schelling M, Weber W, Janicke F, et al. Glucose metabolism of breast cancer assessed by ¹⁸F-FDG PET: histologic and immunohistochemical tissue analysis. *J Nucl Med* 2001;42(1):9-16.
- Crippa F, Seregini E, Agresti R, Chiesa C, Pascali C, Bogni A et, al. Association between [18F]fluorodeoxyglucose uptake

- and postoperative histopathology, hormone receptor status, thymidine labelling index and p53 in primary breast cancer: a preliminary observation. *Eur J Nucl Med* 1998;25(10):1429-1434.
19. Avril N, Rosé CA, Schelling M, Dose J, Kuhn W, Bense W, Weber S, et al. Breast imaging with positron emission tomography and fluorine-18 fluorodeoxyglucose: use and limitations. *J Clin Oncol* 2000;18(20):3495-3502.
 20. Shimoda W, Hayashi M, Murakami K, Oyama T, Sunagawa M. The relationship between FDG uptake in PET scans and biological behavior in breast cancer. *Breast Cancer* 2007;14(3):260-268.
 21. Kwon HW, Lee JH, Pahk K, Park KH, Kim S. Clustering subtypes of breast cancer by combining immunohistochemistry profiles and metabolism characteristics measured using FDG PET-CT. *Cancer Imaging*. 2021 Sep 27;21(1):55
 22. Sengoz T, Karakaya YA, Gultekin A, Yaylali O, Senol H, Yuksel D. Relationships of 18F-FDG uptake by primary tumors with prognostic factors and molecular subtype in ductal breast cancer. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed)*. 2022 Jan-Feb;41(1):32-38.
 23. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98(3):267-274.
 24. Buck AK, Schirrmeyer H, Mattfeldt T, Reske SN. Biological characterisation of breast cancer by means of PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(Suppl 1):S80-S87.
 25. Ueda S, Tsuda H, Asakawa H, Omata J, Fukatsu K, Kondo N, et al. Utility of 18F-fluoro-deoxyglucose emission tomography/computed tomography fusion imaging (18F-FDG PET-CT) in combination with ultrasonography for axillary staging in primary breast cancer. *BMC Cancer* 2008;8:165.
 26. Ikenaga N, Otomo N, Toyofuku A, Ueda Y, Toyoda K, Hayash T, et al. Standardized uptake values for breast carcinomas assessed by fluorodeoxyglucose-positron emission tomography correlate with prognostic factors. *Am Surg* 2007;73(11):1151-1157.
 27. Mavi A, Cermik TF, Urhan M, Puskulcu H, Basu S, Yu JQ, et al. The effects of estrogen, progesterone, and CerbB-2 receptor states on 18F-FDG uptake of primary breast cancer lesions. *J Nucl Med* 2007;48(8):1266-1272.
 28. Osborne JR, Port E, Gonen M, Doane A, Yeung H, Gerald W, et al. 18FFDG PET of locally invasive breast cancer and association of estrogen receptor status with standardized uptake value: microarray and immunohistochemical analysis. *J Nucl Med* 2010;51(4):543-550.
 29. Nakajo M, Kajiya Y, Kaneko T, Kaneko Y, Takasaki T, Tani A, et al. FDG PET-CT and diffusion-weighted imaging for breast cancer: prognostic value of maximum standardized uptake values and apparent diffusion coefficient values of the primary lesion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37(11):2011-2020.
 30. Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, et al. Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2- negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization. *Cancer* 2008;112(5):995-1000.
 31. Groheux D, Giacchetti S, Moretti J-L, Porcher R, Espié M, Lehmann-Che J, et al. Correlation of high 18F-FDG uptake to clinical, pathological and biological prognostic factors in breast cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(3):426-35.
 32. Higuchi T, Nishimukai A, Ozawa H, Fujimoto Y, Yanai A, Miyagawa Y, et al. Prognostic significance of preoperative 18 F-FDG PET-CT for breast cancer subtypes. *The Breast*. 2016;30:5-12.
 33. Cachin F, Prince HM, Hogg A, Ware RE, Hicks RJ. Powerful prognostic stratification by [¹⁸F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2006;24:3026-31.